

GENÉTICA CLÍNICA: INVESTIGAÇÃO DOS PADRÕES DE HERDABILIDADE DE DOENÇAS HUMANAS POR MEIO DA OFERTA DE EXAMES DE CARIÓTIPO À COMUNIDADE ASSISTIDA PELO SUS

FRISSE, Paulo Lucas Capelini¹
BASTOS, Natália Sabino²
TERENCIO, Maria Leandra³

RESUMO

O exame de cariótipo, mesmo com suas limitações, continua a ser uma ferramenta fundamental na avaliação genética. É um dos poucos exames de avaliação dos cromossomos disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) mas infelizmente, a disponibilidade de realização de cariótipo no âmbito do SUS é muito aquém das necessidades da população brasileira. A maior parte dos distúrbios cromossômicos é refletido no atraso do desenvolvimento, físico e mental, bem como várias anomalias de face, membros, sistemas e órgãos. Neste contexto, o objetivo primordial deste projeto de extensão continuada, que teve início no ano de 2015, é viabilizar o exame de cariótipo à população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) para complementação de diagnóstico médico. Os pacientes e seus familiares são encaminhados ao Laboratórios de Pesquisa em Ciência Médicas (LPCM) pelos profissionais da rede pública de saúde nos diversos contextos (ambulatorios, hospitais, clínicas e casas de assistência), preferencialmente nas seguintes situações: casais acometidos por abortos espontâneos repetidos, casais com fertilidade reduzida e dificuldades de concepção e neonatos e natimortos malformados. Todos os procedimentos de coleta e análise das amostras são realizados no LPCM. Neste ano 9 encaminhamentos foram realizados e trataram-se em sua maioria, da confirmação de normalidade cromossômica. Entretanto, o exame de cariótipo também confirmou o diagnóstico de trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) em 2 casos encaminhados.

Palavras-chaves: Citogenética, cromossomopatias, malformações congênitas.

1 INTRODUÇÃO

O estudo dos cromossomos e suas anomalias é chamado de citogenética. A citogenética clínica, ou genética médica, é o ramo da medicina que estuda as doenças causadas por alterações no material genético dos indivíduos. No panorama das Políticas Públicas, o Ministério da Saúde instituiu em 2009 a portaria nº 81 relacionada à Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica no âmbito

1 Estudante do Curso de Medicina - ILACVN – UNILA; bolsista UNILA. E-mail: plc.frisso.2016@aluno.unila.edu.br

2 Estudante do Curso de Medicina - ILACVN – UNILA; bolsista UNILA. E-mail: ns.bastos.2017@aluno.unila.edu.br

3 Docente do Curso de Medicina - ILACVN – UNILA. Orientador de bolsista UNILA. E-mail: maria.terencio@unila.edu.br

do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste contexto, a organização do atendimento às doenças hereditárias foi estruturada em dois níveis: (a) acompanhamento dos indivíduos portadores de anomalias congênitas e doenças genéticas, por meio da Atenção Básica; e (b) realização de procedimentos de maior complexidade em centros de genética clínica, por meio da Atenção Especializada. Porém, a falta de profissionais e de centros especializados em Genética Médica impede que esta iniciativa tenha sucesso (Fonseca, 2014; Scheffer et al., 2013).

Sabe-se que 5% dos nascidos vivos apresentam alguma anomalia do desenvolvimento determinada total ou parcialmente por fatores genéticos. Além da questão da mortalidade, há que se levar em conta a maior morbidade, definida como risco para o desenvolvimento de complicações clínicas, incluindo número de internações e gravidade das intercorrências (Horovitz et al. 2006).

O material genético, na sua forma de cromossomos, possui papel relevante na transmissão da informação genética entre gerações e as cromossomopatias constituem uma das maiores categorias de doenças genéticas e são a causa mais significativa do retardo mental e das malformações congênitas, tais como: cardiopatias congênitas, anomalias esqueléticas e acometimento de outros órgãos internos (Righetto et al., 2008; Della-Rosa et al., 2004; Vasconcelos et al., 2014). Em estimativas recentes, essas anormalidades correspondem a 50% dos casos de abortos espontâneos, 6% de natimortos e cerca de 1% de nativos (Bastos et al., 2014).

2 METODOLOGIA

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLC) uma amostra de sangue periférico (aproximadamente 5 ml) foi coletada e transferida para um vacutainer heparinizado. A partir daí, as preparações cromossômicas foram obtidas a partir da cultura de linfócitos seguindo o protocolo de Moorhead et al. (1960) e armazenadas em freezer para posteriores análises.

Após a preparação e coloração das lâminas, as mesmas foram visualizadas e analisadas em microscópio óptico. As melhores metáfases foram capturadas com objetiva de imersão (aumento de 1000 vezes) e editadas no programa Adobe Photoshop CC2018. Para a montagem dos cariótipos os cromossomos foram categorizados com base na razão de braços cromossômicos e na posição do centrômero, seguindo a metodologia proposta para humanos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Brasil vem apresentando um aumento progressivo nos índices de incidência de defeitos e doenças congênitas, que vem seguindo a estimativa mundial, na qual de 3% á 5% dos nascidos vivos apresentam algum tipo de anomalia congênita (Mendes et al., 2015; Nicola et al., 2010; Reis et al., 2011). Defeito congênito é definido como toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto decorrente de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido (Horovitz et al., 2005; OMS-2014).

À medida em que as políticas de desenvolvimento sócio-econômicas e sanitárias favorecem a diminuição de doenças infecciosas, as enfermidades genéticas e defeitos congênitos passam a acentuar-se ainda mais (Horovitz et al., 2004), se tornando importantes determinantes do processo saúde doença. Infelizmente, apesar da alta incidência e relevância atribuídas aos defeitos genéticos, ainda há no Brasil outro entrave quando se trata do manejo destas situações: a escassa disponibilidade de laboratórios e profissionais capacitados frente à enorme demanda exigida, dificultando o acesso e gerando atraso no diagnóstico. Além de encarecer o processo, a demora em alcançar o resultado acarreta efeitos danosos em termos biopsicossociais à família e ao paciente. Diante deste cenário, o projeto visa intervir neste panorama ao oferecer atenção especializada à população atendida pelo SUS, através da disponibilização do exame do cariótipo para averiguar a presença de anomalias cromossômicas numéricas. Desta maneira, esses exames que outrora teriam que ser realizados em outros estados, agora são disponibilizados na cidade de Foz de Iguaçu gratuitamente, acelerando o processo de promoção e atenção à saúde destes pacientes.

4 RESULTADOS

Até o momento, 9 encaminhamentos foram analisados. Dentre estes, confirmou-se a suspeita fenotípica da Síndrome de Edwards (trissomia do 18) em dois recém-nascidos. Nos dois casos tratou-se de trissomia livre. A síndrome de Edwards é a segunda trissomia autossômica mais frequente, atrás apenas da Síndrome de Down (trissomia do 21), afeta predominantemente o sexo feminino na razão 2:1 e é caracterizada por um quadro amplo de manifestações clínicas com envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas evoluindo para mortalidade precoce

(Rosa *et al.* 2013). Nas duas confirmações tratavam-se de pacientes do sexo masculino cujo tempo de sobrevivência foi de 14 dias para um e 75 dias para o outro.

A análise cromossômica evidenciou padrão cariotípico normal em três pacientes (um casal e paciente masculino isolado) com dificuldades de concepção e abortos recorrentes. Neste caso, os fatores mais comuns associados são de origem genética (alterações cromossômicas), incluindo também causas hormonais, anatômicas, infecciosas, imunológicas, entre outras.

Outro caso investigado foi uma suspeita de Prader-Willi cuja síndrome se caracteriza pela deleção de um segmento do cromossomo 15, em geral de origem paterna. Suas manifestações são de ordem estrutural, comportamental e intelectual (Carvalho *et al.*, 2007). A análise cariotípica da paciente, bem como dos seus pais, não evidenciou alteração cromossômica numérica e será investigada para alterações cromossômicas estruturais.

Investigou-se também anormalidades cromossômicas em paciente com suspeita de amenorreia primária. A amenorreia primária trata-se da ausência de menstruação depois dos 14 anos que pode ser causado por alterações numéricas e estruturais no cromossomo X (Rosa *et al.* 2008). O caso estudado não apresentou alteração numérica, mas ainda será investigado para alterações cromossômicas estruturais.

Além dos encaminhamentos também foram realizadas preparações cromossômicas de controles para treinamento e capacitação dos novos participantes do projeto, bem como para otimização de protocolos.

5 CONCLUSÕES

O projeto genética clínica adequa-se aos três pilares de construção de uma universidade: ensino, pesquisa e extensão. Através deste projeto é possível o desenvolvimento de habilidades essenciais para a prática médica, já que insere o aluno diretamente nos ambientes de práticas do profissional médico, como o laboratório e o hospital, além do ambiente acadêmico. O desenvolvimento do projeto comprovou sua relevância no cenário de prática investigativa tanto acadêmico quanto regional de Foz do Iguaçu e da Nona Regional de Saúde, dadas suas peculiares características epidemiológicas e culturais. Dessa maneira, nota-se seu significativo potencial acadêmico-clínico e integrativo com a comunidade,

representando avanços no pilar ensino-pesquisa-extensão do curso de Medicina da Unila.

6 PRINCIPAIS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bastos, R.; Ramalho, C.; Dória, S. 2014: Prevalence of Chromosomal Abnormalities in Spontaneous Abortions or Fetal Deaths. *Revista Científica da Ordem dos Médicos Acta Med. Port.* 27(1):42-48.

Rosa, R.F. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. *Rev. Paul. Pediatr.* São Paulo, V31:1 p111-120. 2013.

Fonseca, R 2014. A construção de uma política pública para doenças raras no Brasil. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Scheffer, M.; Cassenote, A.J.F.; Biancarelli, A. 2013. *Demografia Médica no Brasil: Cenários e indicadores de distribuição*. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo: Conselho Federal de Medicina. ISBN: 978-85-87077-24-0.

Moorhead, P.S.; Nowell, P.C.; Mellinan, W.J.; Battips, D.M.; Hungerford, D.A. 1960. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Experimental Cell Research*, 20: 613-616.